

IAP20 Rec'd PCT/PTO 30 DEC 2005

5 **PROCEDE ET DISPOSITIF DE SEPARATION DES CONSTITUANTS D'UNE
CHARGE LIQUIDE PAR CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE-LIQUIDE
CENTRIFUGE**

10 La présente invention concerne un procédé de séparation des constituants d'une charge liquide par chromatographie liquide-liquide centrifuge et un dispositif de mise en œuvre.

ETAT DE LA TECHNIQUE

Une technique connue de séparation des constituants d'un mélange, dite à lit mobile simulé (abréviation LMS) ou contre-courant simulé (SMB) consiste à faire passer le mélange dans un ensemble de colonnes disposées en série comprenant chacune des lits 15 remplis d'adsorbant. Au moyen d'un ensemble complexe de pompes, de conduits et de vannes, on établit au travers des lits une circulation de fluides permettant l'injection d'une charge dont on cherche à séparer au moins un des composants et d'un éluant qui contient principalement le désorbant, ou le soutirage d'un extrait qui contient principalement le composant préférentiellement adsorbé ou d'un raffinat qui se compose principalement des 20 éléments les moins préférentiellement adsorbés. Un tel système est décrit par exemple dans le brevet FR 2 762 793.

Il n'est pas possible dans un SMB de faire circuler la phase solide. On le simule par un jeu compliqué de vannes et de pompes, commandés selon des algorithmes compliqués. Le remplacement périodique des phases solides dans les colonnes est extrêmement coûteux 25 et nécessite un arrêt relativement long de la production. Ce type de système est difficile à maîtriser en raison de sa complexité. Sa maintenance est lourde.

Une autre technique connue de séparation de constituants A et B en solution dans un mélange liquide consiste à l'injecter dans une "colonne chromatographique" soumise à

une force centrifuge, qui est conçue pour que l'une des phases liquides puisse être percolée dans l'autre phase liquide et réciproquement (chromatographie dite à CCC ou CPC).

Dans la pratique, comme le montrent notamment les brevets FR 2.791.578, US 4.551.251 US 4 877 523 ou US 4.857.187, ce type de système comprend un ou plusieurs empilements de disques D entraînés en rotation (cf. Fig.4). Chacun d'eux comporte dans son épaisseur et sur toute sa périphérie une succession de cellules CE disposées suivant une direction radiale ou oblique et mises en série par un ensemble des circuits de fines canalisations tortueuses L aux extrémités de chaque cellule. Les circuits de tous les disques communiquent les uns avec les autres. Les cellules et leurs circuits de communication sont remplis d'une phase liquide stationnaire maintenue en place par la force centrifuge et une autre phase liquide mobile qui percole la phase stationnaire.

LE PROCEDE ET LE DISPOSITIF DE SEPARATION SELON L'INVENTION

Le procédé selon l'invention permet la séparation des constituants d'une charge en solution liquide d'au moins deux constituants de coefficients de partage différents tels qu'ils sont entraînés à des vitesses inégales respectivement par un solvant léger et un solvant plus lourd, dans un dispositif comprenant au moins une colonne de chromatographie liquide-liquide centrifuge constituée par l'interconnexion en série d'au moins une chaîne de cellules de séparation.

Le procédé se distingue essentiellement en ce qu'il comporte :

20 - l'injection de la charge en un point intermédiaire de la chaîne de cellules ; et

- la réalisation de cycles alternés de deux phases, avec une première phase durant un premier intervalle de temps où l'on injecte du solvant plus léger par une première extrémité du dispositif et on recueille un premier composant à une deuxième extrémité du dispositif, et une deuxième phase durant un deuxième intervalle de temps où l'on injecte du solvant plus lourd par la deuxième extrémité du dispositif et on recueille un deuxième constituant à la première extrémité.

De préférence, on ajuste les durées respectives de la première et de la deuxième phase et/ou les débits d'injection du solvant plus léger et du solvant plus lourd en fonction des constituants du mélange, de manière à obtenir une séparation optimale.

Suivant un mode de mise en œuvre, on réalise plusieurs séparations en cascade pour isoler les uns des autres les divers constituants d'un mélange de plus de deux constituants.

Ce mode s'applique par exemple à la séparation de deux isomères optiques avec injection dans un premier dispositif d'une charge comprenant les isomères optiques et un 5 sélecteur chirale pour obtenir un premier des isomères d'une part et un mélange deuxième isomère et du sélecteur chirale et avec ensuite injection de ce mélange issu du premier dispositif dans un deuxième dispositif adapté à séparer le deuxième isomère et le sélecteur chirale.

Le dispositif selon l'invention permet la séparation des constituants d'une charge en 10 solution liquide d'au moins deux constituants de coefficients de partage différents tels qu'ils sont entraînés à des vitesses inégales respectivement par un solvant plus léger et un solvant plus lourd. Il comprend au moins une colonne de chromatographie liquide-liquide centrifuge constituée par l'interconnexion en série d'au moins une chaîne de cellules de séparation. Chaque colonne est associée une première pompe d'injection de la charge en un 15 point intermédiaire de la chaîne de cellules, une première vanne connectant une première extrémité de la colonne à un premier récipient pour recueillir un premier des constituants (FA) ou à une deuxième pompe d'injection d'un premier des solvants (L), une deuxième vanne (V2) connectant une deuxième extrémité de la colonne à un deuxième récipient pour recueillir un deuxième des constituants (FB) ou à une troisième pompe (P3) d'injection 20 d'un deuxième des solvants (I), des moyens de commutation alternée des vannes (V1, V2) de façon à passer alternativement d'une première phase avec une injection du premier des solvants (L) et la réception du deuxième constituant séparé (FB), à une d'une deuxième phase avec une injection du deuxième des solvants (I) et la réception du premier constituants séparé (FA), et des moyens pour commander le débit des pompes.

25 Suivant un mode de réalisation, le dispositif comporte par exemple au moins deux colonnes de séparation en cascade pour séparer les constituants d'un mélange comprenant au moins trois constituants différents.

Le dispositif se prête aussi bien à des injections de la charge en continu, qu'à des injections discontinues de la charge.

PRESENTATION SUCCINCTE DES FIGURES

Les caractéristiques et avantages de la méthode et du dispositif selon l'invention, apparaîtront plus clairement à la lecture de la description ci-après d'un exemple non limitatif de réalisation, en se référant aux dessins annexés où :

5 - la figure 1 montre schématiquement dans une première phase de fonctionnement cyclique, une unité de séparation avec colonne de séparation et moyens de circulation associés où le mélange à séparer est injecté en un point intermédiaire en application du procédé selon l'invention ;

10 - la figure 2 montre schématiquement la même unité dans une deuxième phase de fonctionnement cyclique ;

15 - la Fig.3 illustre à titre d'exemple, la séparation progressive en fonction du temps des éléments d'un mélange injecté à un instant donné dans une unité de séparation de 200 cellules, sous l'action des phases cycliques schématisées aux figures 1, 2 ;

20 - la figure 4 montre un exemple de colonne (ou fraction de colonne de séparation) sous la forme d'un disque soumis à centrifugation comprenant sur tout son pourtour, des cellules radiales interconnectées en série au travers desquelles circulent les constituants à séparer et les solvants ;

25 - la figure 5 montre un exemple d'agencement de deux ensembles de séparation multi-disques qui sont soumis à centrifugation et interconnectés en série, avec injection du mélange dans le circuit intermédiaire qui les réunit ; et

- la figure 6 montre schématiquement la connexion en cascade d'ensembles de séparation permettant dans certains cas la séparation de mélange comprenant plus de deux constituants.

DESCRIPTION DETAILLÉE

25 Le système comporte essentiellement (Fig.1, 2) au moins une colonne de chromatographie liquide-liquide centrifuge (Col) soumise à centrifugation conçue pour séparer un mélange (A, B) en ses deux composants A et B. En un point intermédiaire de la

colonne, une pompe P1 injecte le mélange liquide (A, B) à séparer de façon continue ou discontinue.

5 A une première extrémité E1, la colonne est connectée via une première vanne V1, soit à un premier récipient de collecte FA du premier constituant A, soit à une entrée communiquant par une pompe d'injection P2 avec un récipient contenant un solvant lourd L. A son extrémité opposée E2, la colonne est connectée via une deuxième vanne V2 soit avec une sortie communiquant avec un autre récipient FB de collecte du constituant B, soit à une entrée communiquant par une pompe d'injection P2 avec un récipient contenant un solvant léger l.

10 Dans le mode de fonctionnement illustré aux Fig.1, 2, on considère que les constituants A, B ont des coefficients de partage tels que B est entraîné plus rapidement que A par le solvant lourd L et que A est entraîné plus rapidement que B par le solvant léger (l).

15 Dans la première phase (Fig.1) de durée t_1 , la pompe (P2) pompe pendant un certain temps le solvant lourd (L) qui est alors en situation de "phase mobile", cependant que la phase légère (l) se trouve dans le dispositif en situation de phase stationnaire.

Dans la deuxième phase (Fig.2) de durée t_2 , la pompe (P3) pompe pendant un certain temps le solvant léger (l) qui est alors en situation de "phase mobile", cependant que la phase lourde (L) se trouve dans le dispositif en situation de phase stationnaire.

20 Si l'on injecte en continu l'échantillon (A, B), à l'aide de la pompe P1, et que l'on commute périodiquement les vannes (V1 et V2), passant ainsi alternativement des modes de connexion des figures 1 et 2, on va retrouver A dans le récipient FA et B dans le récipient FB.

25 Ce phénomène de séparation est illustré sur la Fig.3 où l'on a injecté, à un instant donné et durant un intervalle de temps limité, au milieu d'une colonne de 200 cellules interconnectées par exemple, une petite quantité d'un mélange A, B. On observe le phénomène de séparation avec le composant A (en grisé) se déplaçant vers une extrémité de la colonne et l'autre composant B (en noir) se déplaçant vers l'autre extrémité opposée. On observe bien sur la Fig. 3 que A et B font à chaque cycle des allers retours dans les

cellules, ce qui revient à allonger artificiellement la distance de circulation. Tout se passe donc comme si l'on avait augmenté le nombre de cellules.

On peut jouer sur les durées t_1 et t_2 ainsi que sur les débits de solvants injectés pour obtenir une divergence rapide des constituants vers les extrémités opposées de la colonne 5 (comme illustré à la Fig.3) des parcours de la Fig.3.

Il est bien évident que si l'on injecte le mélange A, B en continu, on récolte aussi les constituants A et B en continu.

Dans le dispositif selon l'invention, le remplissage des deux phases liquides nécessite une dizaine de minutes et, tant que l'on ne change pas le type de production, il 10 n'est nul besoin d'arrêter son fonctionnement.

Les phases liquides sont considérablement moins coûteuses que les phases solides utilisées dans les systèmes de séparation de type SMB. Pour un même volume de production, on réduit la consommation de phase mobile par un facteur de l'ordre de 10, avec le dispositif décrit.

15 Dans l'exemple de la Fig.5, le système comporte deux tambours T1, T2 disposés parallèlement constitués chacun d'un empilement de disques tels que celui de la Fig.4 et entraînés en rotation. Ces deux tambours sont connectés en série. On peut les faire tourner dans le même sens ou comme représentés ici en sens contraire l'un de l'autre si cela peut simplifier les circuits d'interconnexion en série. Le mélange est injecté par la pompe P1 en 20 un point intermédiaire sur le conduit qui les raccordent. La pompe P2 est connectée à l'entrée du tambour T1 en mode ascendant (phase mobile la plus légère) et la pompe P3 est connectée à l'entrée du tambour T2 en mode descendant (phase mobile la plus lourde).

Il est bien évident que le point intermédiaire d'injection du mélange dans la colonne peut être choisi où on le juge utile, compte tenu des coefficients de partage effectifs des 25 constituants du mélange.

Le système de séparation à plusieurs unités de la figure 6 permet d'obtenir des séparations en cascade. Si le mélange initial comporte trois composants A, B, C tels que la première unité soit adaptée à séparer A d'une part et B, C d'autre part, on peut, après la première séparation, injecter le mélange restant B, C dans une deuxième unité de 30 séparation, et obtenir une séparation des constituants B et C.

C'est avantageux par exemple dans le cas où l'on cherche à séparer deux isomères optiques. Il est d'usage à cet effet de leur ajouter un sélecteur chiral. Comme le savent les gens de l'art, cela permet d'obtenir séparément aux sorties respectives de la première unité, un premier isomère et le deuxième isomère mélange au sélecteur chirale. Si l'on injecte le mélange restant du deuxième isomère et du sélecteur chirale dans la deuxième unité de séparation, on peut récupérer ainsi entièrement le sélecteur chirale, ce qui est très avantageux, compte tenu de son coût élevé.

Les deux tableaux ci-après récapitulent les avantages de la méthode selon l'invention (dite CPCPC) le premier, par rapport aux méthodes classiques de chromatographie liquide-liquide centrifuge, le deuxième, par rapport aux systèmes de séparation de type SMB.

	CPC classique (et CCC)	CPCPC
Injection	Volume fini de A,B, injecté à une extrémité de la 'colonne chromatographique'	Injection continue de A,B en un point situé entre les extrémités de la 'colonne chromatographique'
Elution	Mode ascendant, ou mode descendant, ou mode dual, c'est-à-dire un cycle unique des deux modes	Elution alternative dans les deux modes, avec une fréquence Φ définie par l'opérateur
Fractions collectées	Fractions collectées à l'extrémité de la 'colonne chromatographique' opposée à celle de l'injection, ou en mode dual successivement à chaque extrémité, correspondant au cycle unique de modes sélectionné	Fractions collectées aux deux extrémités de la 'colonne chromatographique', de façon alternative avec une fréquence Φ
Systèmes biphasiques	Identiques pour les deux techniques	
Remplissage de la 'colonne chromatographique'	Généralement phase stationnaire d'abord, puis mise en équilibre avec la phase mobile avant ou après injection	Remplissage simultané avec les deux phases selon un ratio défini par l'opérateur

	SMB	CPCPC
Injection	Volume fini de A,B, injecté à une extrémité de la 'colonne chromatographique'	Injection continue de A,B en un point situé entre les extrémités de la 'colonne chromatographique'
Elution	Mode ascendant, ou mode descendant, ou mode dual, c'est-à-dire un cycle unique des deux modes	Elution alternative dans les deux modes, avec une fréquence Φ définie par l'opérateur
Fractions collectées	Fractions collectées à l'extrémité de la 'colonne chromatographique' opposée à celle de l'injection, où en mode dual successivement à chaque extrémité, correspondant au cycle unique de modes sélectionné	Fractions collectées aux deux extrémités de la 'colonne chromatographique', de façon alternative avec une fréquence Φ
Systèmes biphasiques	Identiques pour les deux techniques	
Remplissage de la 'colonne chromatographique'	Généralement phase stationnaire d'abord, puis mise en équilibre avec la phase mobile avant ou après injection	Remplissage simultané avec les deux phases selon un ratio défini par l'opérateur

A noter que le système de séparation selon l'invention consomme sensiblement 10 fois moins de solvants que le SMB.

5 A noter que les injections de la charge en un point intermédiaire de la colonne, peuvent se faire aussi bien de façon continue que discontinue.

REVENDICATIONS

1) Procédé de séparation des constituants d'une charge en solution liquide d'au moins deux constituants (A, B) de coefficients de partage différents tels qu'ils sont entraînés à des vitesses inégales respectivement par un solvant léger et un solvant plus lourd, dans un dispositif comprenant au moins une colonne de chromatographie liquide-liquide centrifuge (col) constituée par l'interconnexion en série d'au moins un ensemble de cellules de séparation, (CE) caractérisé en ce qu'il comporte :

- l'injection de la charge en un point intermédiaire des dits ensemble de cellules ; et
- la réalisation de cycles alternés de deux phases, avec une première phase durant un premier intervalle de temps (t_1) où l'on injecte du solvant plus léger par une première extrémité du dispositif et on recueille un premier composant à une deuxième extrémité du dispositif, et une deuxième phase durant un deuxième intervalle de temps (t_2) où l'on injecte du solvant plus lourd par la deuxième extrémité du dispositif et on recueille un deuxième constituant à la première extrémité.

15 2) Procédé selon la revendication 1, dans lequel on ajuste les durées respectives (t_1 , t_2) de la première et de la deuxième phase et/ou les débits d'injection du solvant plus léger et du solvant plus lourd en fonction des constituants du mélange, de manière à obtenir une séparation optimale.

20 3) Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel on réalise plusieurs séparations en cascade pour isoler les uns des autres les divers constituants d'un mélange de plus de deux constituants.

25 4) Procédé selon la revendication 3, dans lequel on sépare des deux isomères optiques en injectant dans un premier dispositif une charge comprenant les isomères optiques et un sélecteur chirale pour obtenir un premier des isomères d'une part et un mélange deuxième isomère et du sélecteur chirale et en injectant le dit mélange issu du premier dispositif dans un deuxième dispositif adapté à séparer le deuxième isomère et le sélecteur chirale.

5) Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel la charge est injectée de façon continue ou discontinue.

6) Dispositif de séparation en continu des constituants d'une charge en solution liquide d'au moins deux constituants (A, B) de coefficients de partage différents tels qu'ils sont entraînés à des vitesses inégales respectivement par un solvant plus léger et un solvant plus lourd, comprenant au moins une colonne de chromatographie liquide-liquide

5 centrifuge (col) constituée par l'interconnexion en série d'au moins une chaîne de cellules de séparation (CE), caractérisé en ce qu'à chaque colonne est associé une première pompe (P1) d'injection de la charge en un point intermédiaire de la chaîne de cellules, une première vanne (V1) connectant une première extrémité de la colonne à un premier récipient pour recueillir un premier des constituants (FA) ou à une deuxième pompe (P2)

10 d'injection d'un premier des solvants (L), une deuxième vanne (V2) connectant une deuxième extrémité de la colonne à un deuxième récipient pour recueillir un deuxième des constituants (FB) ou à une troisième pompe (P3) d'injection d'un deuxième des solvants (l), des moyens de commutation alternée des vannes (V1, V2) de façon à passer alternativement d'une première phase avec une injection du premier des solvants (L) et la

15 réception du deuxième constituant séparé (FB), à une d'une deuxième phase avec une injection du deuxième des solvants (l) et la réception du premier constituant séparé (FA), et des moyens pour commander le débit des pompes.

7) Dispositif selon la revendication 6, comprenant au moins deux colonnes de séparation en cascade pour séparer les constituants d'un mélange comprenant au moins

20 trois constituants différents.

fig.1

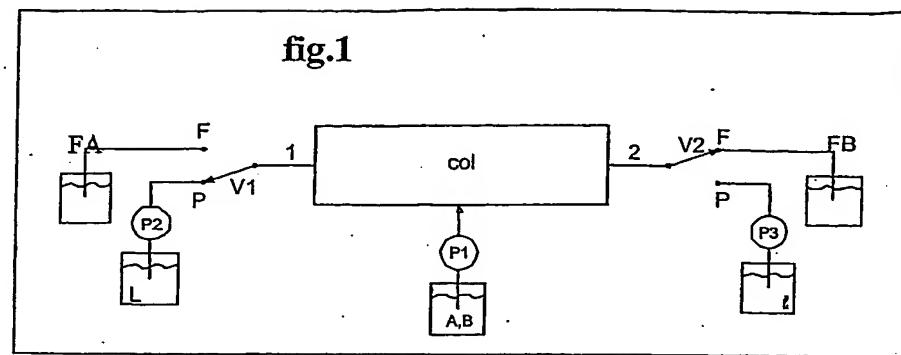
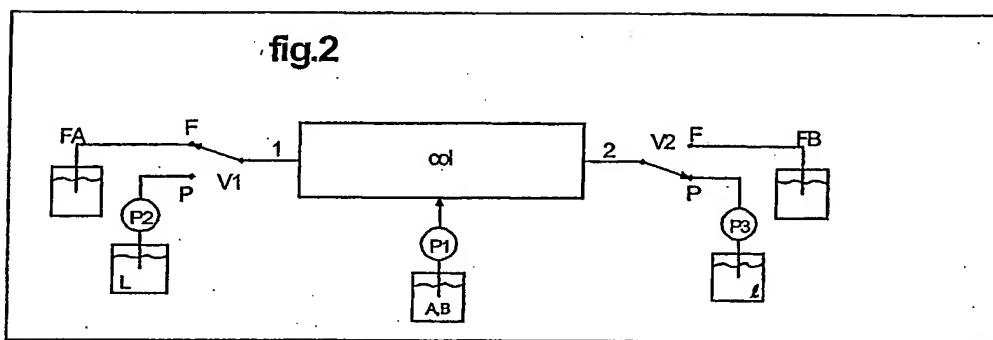


fig.2



simulation

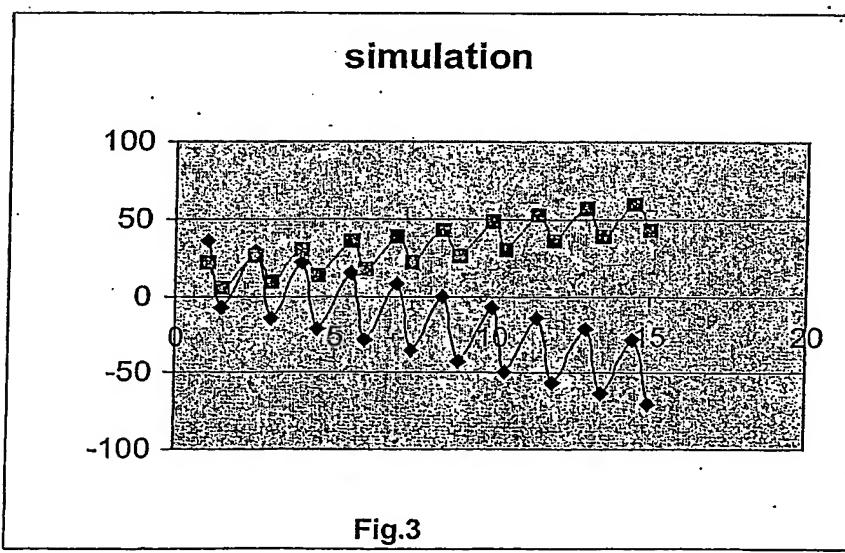


Fig.3

Fig.6

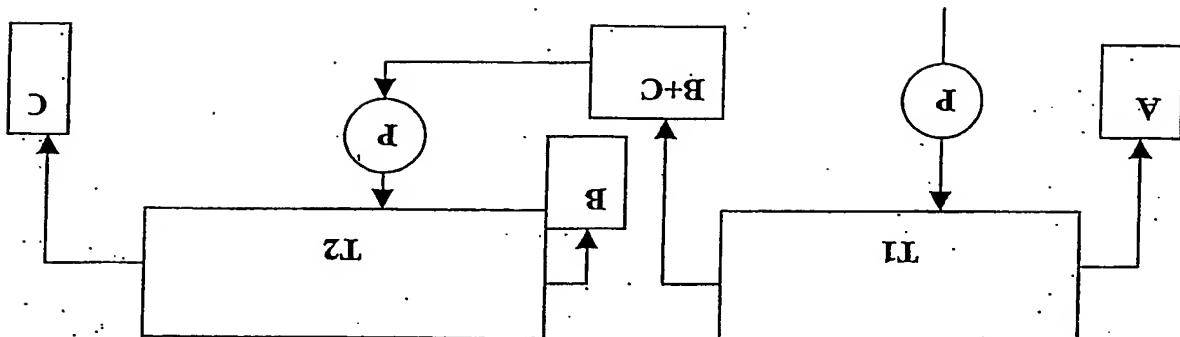
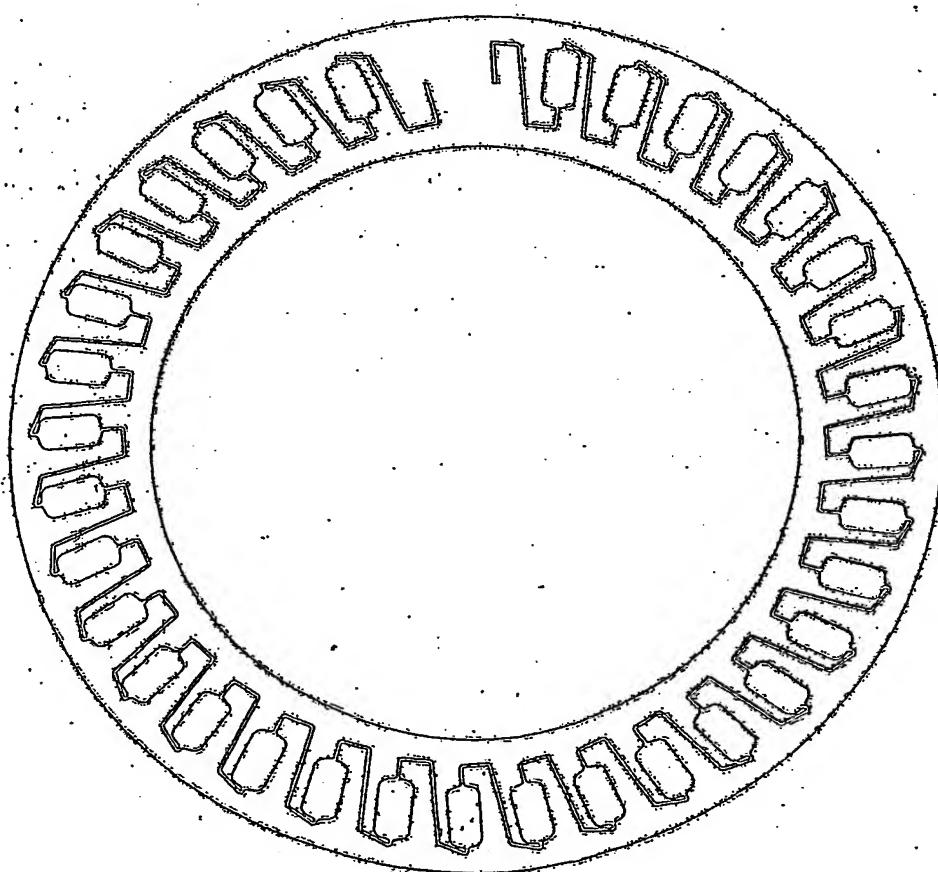


Fig.4



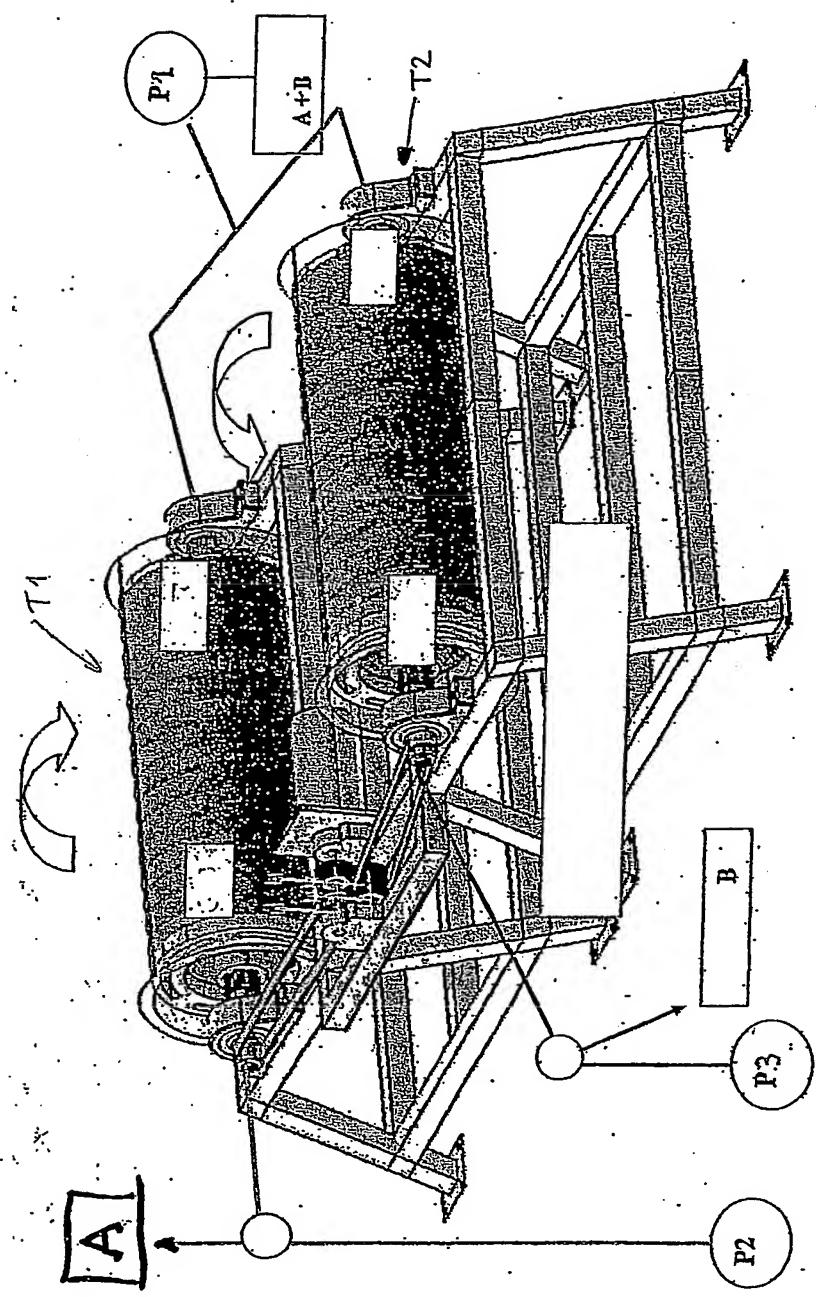


Fig.5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR2004/001653

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01D15/08 B01D11/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 B01D GO1N B04B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DEN HOLLANDER J L ET AL: "Centrifugal partition chromatographic reaction for the production of chiral amino acids" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B: BIOMEDICAL SCIENCES & APPLICATIONS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 711, no. 1-2, 26 June 1998 (1998-06-26), pages 223-235, XP004129439 ISSN: 1570-0232 Paragraphes 1.1. et 1.2. Paragraphe 3.4.figure 4</p> <p>-----</p> <p>US 4 857 187 A (ITO YOICHIRO) 15 August 1989 (1989-08-15) claims; figures 6,8</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	1-7
A		6,7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 November 2004

Date of mailing of the international search report

26/11/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fourgeaud, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/001653

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4857187	A 15-08-1989	NONE		
US 4900435	A 13-02-1990	US 4900446 A		13-02-1990
DE 3130967	A 24-02-1983	DE 3130967 A1		24-02-1983
FR 2417340	A 14-09-1979	FR 2417340 A1		14-09-1979
		BR 7900909 A		11-09-1979
		CA 1112023 A1		10-11-1981
		DE 2905296 A1		18-10-1979
		GB 2016299 A ,B		26-09-1979
		JP 54114475 A		06-09-1979
		US 4220279 A		02-09-1980

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR2004/001653

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 B01D15/08 B01D11/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 B01D G01N B04B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DEN HOLLANDER J L ET AL: "Centrifugal partition chromatographic reaction for the production of chiral amino acids" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B: BIOMEDICAL SCIENCES & APPLICATIONS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 711, no. 1-2, 26 juin 1998 (1998-06-26), pages 223-235, XP004129439 ISSN: 1570-0232 Paragraphes 1.1. et 1.2. Paragraphe 3.4.figure 4</p>	1-7
A	<p>US 4 857 187 A (ITO YOICHIRO) 15 août 1989 (1989-08-15) revendications; figures 6,8</p>	6,7 -/-



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après celle date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 18 novembre 2004	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 26/11/2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Palenlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Fourgeaud, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2004/001653

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 4857187	A	15-08-1989	AUCUN		
US 4900435	A	13-02-1990	US	4900446 A	13-02-1990
DE 3130967	A	24-02-1983	DE	3130967 A1	24-02-1983
FR 2417340	A	14-09-1979	FR BR CA DE GB JP US	2417340 A1 7900909 A 1112023 A1 2905296 A1 2016299 A ,B 54114475 A 4220279 A	14-09-1979 11-09-1979 10-11-1981 18-10-1979 26-09-1979 06-09-1979 02-09-1980